

研究・最前線

この人に聞く



おがわ・かずひろ
Kazuhiro Ogawa

京都大学薬学部卒業、民間研究所で新規活性物質を探索する創薬研究に従事後、東北大学医学部へ入学、卒業後、同大学院(分子生物学分野)へ進学、日本学術振興会特別研究員、2001年大学院修了、博士(医学)取得、北海道大学助手、東北大学助手を経て、2005年10月から金沢大学助教授、現在に至る。
最近の主な研究：ヘム分解系の機能と調節、低酸素や外来物質による遺伝子発現調節など、食品への応用可能性にも興味を持ちながら、大学で基礎医学研究を進めている。

大豆イソフラボンとは、大豆種子の胚軸(胚芽)に含まれるフラボノイドの一種である。弱いエストロゲン様作用を持ち、この働きが、女性ホルモン減少が及ぼす更年期障害の諸症状緩和などに有効性を示すことが分かっている。機能性研究は国内外で進んでおり、更年期障害の緩和効果の他、骨粗しょう症予防、高脂血症の予防などが明らかにされている。そのイソフラボンの安全性についてこのほど、食品安全委員会新開発食品専門調査会で基本方針が取りまとめられた。それによると、1日の摂取目安量上限値はアグリコン換算で70~75mg、トクホの上乗せ分は30mg/日。2年余にわたって審議を繰り返してきたのだが、一連の評価検討は、消費者に対する不必要な不安を煽る結果となり、業界内にも混乱が走った。イソフラボンの市場認知が拡がり始めたところであっただけに、是非とも発展を遂げてほしいと願っている。そこで、自身の研究の中でヘム鉄の代謝関係について新たな機能性を見出した金沢大学大学院の小川和宏助教授に、新たな作用メカニズムと将来性についてご講演(HFE/ifa JAPAN 2006セミナー、5月30日・東京ビッグサイト)いただいた。

ゲニステインやダイゼインなどの大豆イソフラボン化合物は、エストロゲン受容体(ER)に結合してエストロゲン様作用を発揮します。このため、大豆食品の摂取の他に、更年期や閉経後の女性ホルモン補充(骨粗しょう症やホットフラッシュの予防等)などを目的として、イソフラボン配合食品やイソフラボンサプリメントが広く摂取されています。そのような中、ヒトの安全なイソフラボン1日摂取目安量として、75mgという上限値が食品安全委員会より提案されました(『大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的考え方(案)』)。しかし、この数値はイタリアにおける5年間のヒトでの試験が主な根拠になっているため人種差や食生活の違いなどから疑問視する声もあります。用量も含めた女性ホルモン補充物質としてのイソフラボンの、有用性と安全性の正確な評価は、現在もおお進行中といえるでしょう。

最近、ヘム分解系の誘導抑制やニコチン代謝の抑制など、イソフラボンの新たな作用が報告されました。先の食品安全委員会の提言はERを介する作用が検討の中心であり、ER以外への作用については必ずしも詳しく論じられていません。本講演では新たな知見も加え、イソフラボンの応用の可能性について考えていきたいと思います。

ヘム分解系誘導の抑制

ヘムは、ヘモグロビンやチトクロームP450(CYP)などの補欠分子族として私たちの生命維持に必須の物質ですが、たん白質と結合していない遊離ヘムはラジカル発生源であり毒性が強いです。過剰の遊離ヘムはヘムオキシゲナーゼ(HO)により鉄、一酸化炭素、ビリベルジンに分解されビリベルジンは速やかにビリルビンに変換されます。誘導型アイソザイムのHO-1は基質ヘム、ポリアミン、酸化ストレスなどの種々の刺激で発現が誘導され、抗酸化物質ビリルビンの産生を促進する生体防御たん白質でもあります。構成型のHO-2は呼吸亢進など低酸素応答に関与している他、発現量が変化する場合もあることを見出しています。

イソフラボンのHOへの作用として、複数のヒト由来細胞においてHO-1誘導を抑制することと、その抑制効果は誘導物質とイソフラボン化合物

金沢大学大学院医学系研究科 分子情報薬理学分野(金沢市宝町)

助教授 小川和宏氏

(ゲニステインやダイゼイン)の組み合わせにより異なることを見出しました。鉄補充の目的で広く摂取されているヘム鉄は、イソフラボンと併用される可能性が高いと思われます。過剰のヘムは毒性が強いためHO-1誘導による分解促進が重要なこと、ヒトの多くの細胞では低酸素でHO-1の発現が抑制されること、HO-2が酸素応答を担っていることなどから、イソフラボンによるHO-1発現抑制は、酸素関連疾患を中心とした毒性面での注意も必要と考えています。また、このHO-1誘導抑制作用は、ERを介さずに起こることを示唆する実験結果を得ています。女性ホルモン補充にはHO-1誘導抑制作用がない(あるいは弱い)化合物の組成がより好ましいと考えられます。その他、私は一部のポリアミン化合物が単独でHO-1の発現を強く誘導することを見出しました。このHO-1誘導へのイソフラボンの影響について、あわせて検討しています。

ニコチン代謝の抑制

ニコチンはCYP2A6という酵素によってコチニンへと代謝されます。最近、イソフラボンがCYP2A6の活性を阻害し、ヒトへのイソフラボン経口投与によって血漿中のコチニン/ニコチン比が低下することが報告されています。このCYP2A6の活性阻害は、食事によって上昇し得るイソフラボンの血中濃度でも起きること、また、ニコチンは喫煙により多くのヒトが日常的に摂取していることから、今後は健康影響についての評価を健闘する必要があると考えられます。

なお、CYPはヘムたん白質であり、ヘム代謝系とCYPなどの酸化還元酵素群といった基本的な生体応答系と、外来物質であるイソフラボンとの相互作用について、検討を続けることにより更に興味深い知見が得られるのではないかと期待しています。

イソフラボンの新たな応用の可能性は？

イソフラボンのER以外への新たな作用の発見は、潜在毒性への注意を喚起するとともに、新しい用途の掘り起こしが期待できます。

ヒトHO-1プロモーターにはHO-1誘導性を左右する遺伝子多型が存在し、この多型によるHO-1高誘導のヒトは、肺や血管などの疾患のリスクが低いため、生体防御たん白質としてのHO-1の有益性を示す例と考えられています。これとは逆に、がん、マラリア重症化、新生児黄疸においては、HO-1低誘導あるいはHO活性抑制(HO阻害物質)が、ヒトまたは実験動物で有効であることが示されつつあります。したがって、イソフラボンのHO-1誘導抑制作用が、これらの疾患の予防や治療へ応用できる可能性が広がっています。イソフラボンのがん抑制作用については、ERなど核内受容体を介する機構や抗酸化作用が示唆され、報告されていますが、HO-1誘導抑制が作用機序の1つとして含まれているかもしれません。ER以外の作用機序を含め、様々な角度からイソフラボンの有用性と安全性を検討することで、今後、用途開拓が進展されることでしょう。